

На правах рукописи

САЕВЕЦ ВАЛЕРИЯ ВЛАДИМИРОВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ
МАТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО
ТИПА СТРОЕНИЯ ОПУХОЛИ**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – профессор Волчегорский И.А.)

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **Жаров Александр Владимирович**

Официальные оппоненты:

-доктор медицинских наук, профессор **Урманчиева Адилия Феттеховна**, ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им.Н.Н. Петрова» Минздрава России, научное отделение онкогинекологии, ведущий научный сотрудник

-доктор медицинских наук, профессор **Жаринов Геннадий Михайлович**, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации, радиотерапевтическое отделение №3, руководитель отделения

Ведущее учреждение: Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 26 » декабря 2016 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д.208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86.

Автореферат разослан «___» ноября 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор мед. наук, профессор

Цаллагова Земфира Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологических заболеваний у женщин, при этом, второе место в структуре смертности от рака женщин в возрасте до 45 лет (Аксель Е.М., 2012). Отмечается неблагоприятная тенденция роста заболеваемости РШМ среди молодых женщин: в возрасте 15-24 лет в 4 раза, в возрасте 25-34 года - в 2,5 раза (Важенин А.В. и соавт, 2010). С течением времени, несмотря на прогресс в развитии диагностических методик, увеличивается частота запущенных форм РШМ (Коломиец Л.А., 2012г). У значительной части пациенток рак шейки матки выявляется уже на поздних стадиях заболевания (III—IV), когда эффективность современных методов лечения резко снижается, что отражается на сроках выживаемости и качестве жизни данного контингента больных (Урманчеева А.Ф. и соавт., 2014).

В настоящее время для лечения больных РШМ используют все три метода специального лечения: лучевой, хирургический и химиотерапевтический. Лучевая терапия является стандартным методом лечения местно-распространенного рака шейки матки в течение многих лет (Жаринов Г.М., 2014, Крейнина Ю.М., 2011). Анализ данных отечественной и зарубежной литературы показывает, что многие вопросы, касающиеся терапии местно-распространенного рака шейки матки, остаются недостаточно изученными и продолжается поиск новых методов лечения, что составляет предмет дискуссий между онкогинекологами, химиотерапевтами и радиологами. Хирургическое вмешательство выполняется, как правило, больным с ранними стадиями заболевания. Быстрое развитие химиотерапии привело к тому, что больным с местно-распространённым РШМ всё чаще в схему лечения начали включать цитостатические препараты, что позволило у ряда пациенток добиться выраженной регрессии опухоли. Таким образом, местно-распространённый опухолевый процесс удавалось переводить в условно

локализованную форму заболевания и выполнять хирургическое вмешательство (Ашрафян Л.А., 2012).

В отечественной и зарубежной литературе до сих пор нет единого мнения об оценке прогноза заболевания в зависимости от гистологической структуры опухоли и метода лечения. В частности, в ряде публикаций указывается на низкую радиочувствительность аденогенного рака шейки матки (N.Mitsuhahic Et al., 2004, 2005). Другие ученые (Takeda N.Et al., 2002; Davy L.M.J. Et al., 2003) не обнаружили различий в уровнях выживаемости для плоскоклеточного рака и аденокарциномы и полагают, что прогностическая значимость гистологического типа РШМ до конца не ясна, но и не отрицают возможность его влияния на выбор метода лечения и прогноз.

Таким образом, анализ современной литературы показывает актуальность продолжения исследований по изучению эффективности НАПХТ и последующего хирургического вмешательства на отдаленные результаты МРРШМ в зависимости от гистологического типа опухоли. Разработка дифференцированной тактики ведения пациентов с данной опухолевой нозологией с учетом гистологической структуры первичной опухоли, формирование новой стратегии динамического наблюдения на основании определения отдаленных результатов лечения позволили бы существенно улучшить результаты терапии, продлить жизнь пациенткам и оптимизировать пролонгированное диспансерное наблюдение для данной когорты больных.

Цель исследования

Оценить роль неоадьювантной полихимиотерапии в сочетании с хирургическим компонентом как прогностического фактора при местно-распространенном раке шейки матки с учетом гистологической структуры первичной опухоли на основании изучения 10 –летних результатов многокомпонентного лечения.

Задачи исследования

1. Изучить эффективность специальных методов лечения на каждом этапе многокомпонентного лечения в зависимости от морфологической структуры опухоли на протяжении наблюдения.
2. Оценить сроки возникновения и локализацию рецидивов в зависимости от гистологической структуры опухоли.
3. Проанализировать результаты пяти - и десятилетней выживаемости больных местно-распространенным раком шейки матки различных гистологических структур после многокомпонентного лечения с учетом индивидуализации проводимого лечения.
4. Провести многофакторный анализ десятилетних результатов хирургического лечения больных местно-распространенным раком шейки матки при поражении регионарных лимфатических узлов.
5. Разработать алгоритм диспансерного мониторинга пациенток местно-распространенным раком шейки матки с учетом сроков возникновения и локализации рецидивов, гистологического строения опухоли, на основании результата десятилетнего наблюдения.

Научная новизна исследования

Изучены отдаленные результаты многокомпонентного индивидуализированного лечения больных местно-распространенными формами рака шейки матки в зависимости от морфологической структуры опухоли.

Определены особенности клинического течения больных местно-распространенным раком шейки матки с метастазами в подвздошные лимфатические узлы с учетом гистологической структуры опухоли, степени патоморфоза, дифференцировки опухоли, количества метастатически измененных лимфатических узлов

Проведена оценка характера и частоты возможных осложнений на каждом этапе специального лечения с учетом гистологической структуры опухоли.

Разработан алгоритм диспансерного наблюдения пациенток, базирующийся на десятилетнем наблюдении больных местно-распространенным раком шейки с различными гистологическими вариантами опухоли с использованием ПЭТ-КТ.

Определено место ПЭТ-КТ при планировании больных местно-распространенным раком шейки матки на многокомпонентное лечение.

Практическая значимость

Установлены клинические различия течения заболевания у больных местно-распространенным раком шейки матки разного гистологического варианта опухоли.

Научно обоснован алгоритм отбора пациенток местно-распространенным раком шейки матки для индивидуального использования многокомпонентного лечения с целью повышения качества лечения и улучшения результатов терапии.

Установлены факторы, влияющие на прогноз заболевания, в случаях местастазирования опухоли различной гистологической структуры в подвздошные лимфатические узлы.

На основании полученных отдаленных результатов выживаемости установлены сроки рецидивов заболевания с учетом морфологической структуры опухоли и ее локализации, позволяющие клиницистам проводить оптимальное динамическое наблюдение в течение длительного времени.

Выявлены особенности течения хирургического этапа многокомпонентного лечения пациенток местно-распространенным раком шейки матки в зависимости от морфологического строения опухоли.

Положения, выносимые на защиту

1. Степень замещения лимфоидной ткани и количество удаленных метастатически измененных подвздошных лимфатических узлов не влияют на выживаемость больных при всех гистологических вариантах опухоли.

2. Методический подход к оценке риска и сроков возникновения метастазов при местно-распространенном раке шейки матки с учетом варианта гистологического строения опухоли позволяет в процессе длительного динамического наблюдения прогнозировать рецидив заболевания.

3. Выполнение ПЭТ –КТ позволяет выявить группу пациенток местно-распространенным раком шейки матки с метастазами за пределами малого таза и оптимизировать отбор пациенток для многокомпонентного лечения.

Внедрение результатов работы

Результаты работы внесены в практическое применение в ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» и НУЗ «Дорожная клиническая больница», ГБУЗ ООД № 2 «Магнитогорский онкологический диспансер», внесены в учебный план кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, кафедры онкологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России.

Апробация диссертационной работы

Основные положения диссертации изложены на научной конференции на XXII международной заочной научно-практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы» (г.Новосибирск, сентябрь 2013г), на заседании Челябинского областного общества онкологов (г.Челябинск, ноябрь 2013, январь 2014г., ноябрь 2014г, ноябрь 2015), «Инновации в науке» (г.Москва - 22 октября 2013г.), на XII всероссийской конференции молодых ученых (г. Москва, 8 ноября 2013), регионарной научно-практической конференции молодых ученых (г.Челябинск, октябрь 2014), на міжнародна конференція «Нацка та сучасність : виклики XXI століття» (Киев, октябрь 2014г.), на XVIII Российском онкологическом конгрессе (Москва, 11-13 ноября 2014г.), на XIX Российском онкологическом конгрессе (г.Москва, 18 ноября 2015г.) секция онкогинекология.

Апробация диссертации состоялась 8 декабря 2015 года на заседании кафедры Онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО

ЮУГМУ Минздрава России.

Публикации по материалам диссертации

По теме диссертации опубликованы 10 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, VI глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и изложена на 166 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 37 рисунками и содержит 23 таблицы. Указатель литературы содержит 196 источников отечественных и зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящая работа проведена на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» и ОАО «РЖД» Дорожная клиническая больница. В исследование были включены 152 пациентки с диагнозом рак шейки матки ПВ-ШВ стадиями заболевания, получившие многокомпонентное лечение за период с января 2000 г. по декабрь 2010 г.

В соответствии с целью исследования все больные были разделены в зависимости от варианта гистологического строения опухоли на две группы. Первую группу составили пациентки с плоскоклеточным раком шейки матки (ПлРШМ) 99 (65,1%) человек. Вторую – 53 (34,9%) больные с железисто-плоскоклеточным раком (ЖПлРШМ) и аденокарциномой шейки матки (АКШМ), данные два гистологических типа с учетом наличия железистого компонента были условно объединены в одну группу, с АКШМ – 36 (67,9%) больных, с ЖПлРШМ 17 (32%) пациентки.

У всех больных вне зависимости от гистологического варианта опухоли на первом этапе лечения проведено 2 цикла НАПХТ на основе платиносодержащих препаратов с оценкой лечебного эффекта. При полной или частичной резорбции опухоли (при условии отсутствия инфильтратов в параметральной клетчатке) была выполнена операция Вертгейма – Мейгса (радикальная гистерэктомия III типа). Последним этапом многокомпонентного лечения проводилась послеоперационная лучевая терапия. У всех больных клинический диагноз - рак шейки матки был подтвержден гистологически. По гистологическому варианту 99 (65,1%) больных с ПлРШМ, 53 (34,9%) с АКШМ и ЖПлРШМ. Большая часть пациенток – 101 (66,4%) человек со второй стадией заболевания – T2bNxM0, 51 (33,6%) с третьей стадией- T3bNxM0. Дизайн исследования на рисунке 1.

Медиана возраста больных с местно-распространенным с ПлРШМ II стадии составила 37,3 лет, с III стадией – 38,1 лет в группе с АКШМ и

ЖПлРШМ II стадии – 46,3 лет, с III стадией – 45,9.

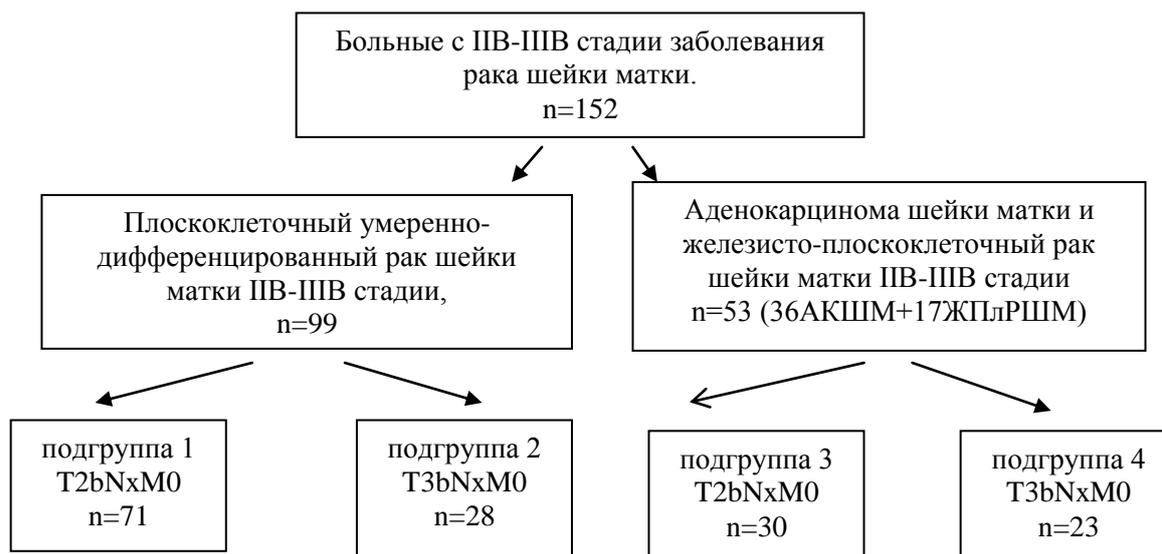


Рис. 1 Дизайн исследования

В группе с ПлРШМ преобладала умеренная степень дифференцировки 73,7% случаев. В группе АКШМ и ЖПлРШМ так же преобладала умеренная степень дифференцировки – 73,6% больных. В группе с ПлРШМ со статистической достоверностью преобладала экзофитная форма роста опухоли – 58,6% случаев, в группах с АКШМ и ЖПлРШМ со статистической достоверностью существенно чаще встречалась эндофитная форма роста – 55,6% и 58,7 % наблюдений соответственно. Смешанная форма встречалась не часто при всех гистологических вариантах.

Статистическая обработка данных.

Окончательная оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения выполнялась с помощью профессионального статистического программного обеспечения: «Microsoft Office Excel-2007» и SPSS (Statistica 6.0).

Результаты собственных исследований

На сегодняшний день применение НАПХТ является стандартным подходом к проведению 1 этапа лечения у больных с МРРШМ. Применение НАПХТ приводит к резорбции опухоли, что служит предпосылкой к проведению следующего этапа специального лечения- лучевой терапии или

хирургическому лечению с последующей послеоперационной лучевой терапией.

На первом этапе всем 152 больным проведено 2 цикла НАПХТ на основе препаратов платины. После проведенных 2 циклов полихимиотерапии оценивалась ее эффективность, с учетом степени резорбции опухоли, которая определялась по объективным и субъективным критериям.

К субъективным критериям относились жалобы больной, состояние общего и локального статуса пациентки. К объективным критериям относились данные ультразвукового исследования органов малого таза. Наибольшая резорбция опухоли наблюдалась после 1 цикла лекарственной терапии как при II стадии (с 45,7 до 36,4см³), так и при III стадии (с 58,6 до 39,2см³). При III стадии изменения объема шейки матки наиболее ощутимы (на 19,4см³), чем при II стадии заболевания на 9,3см³. Наибольшее количество пациенток с полной резорбцией опухоли наблюдалось при ПЛРШМ. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Резорбция опухоли после 2 циклов НАПХТ при различных гистологических вариантах МРРШМ

Гистологический вариант	Кол-во больных	Полная резорбция	Частичная резорбция	Стабилизация процесса
ПЛРШМ	99/100%	17 (17,2± 3,8%)	31 (31.3± 4,6%)	51 (51.5± 5,0%)
АКШМ	36 (100%)	4 (11.1%)	15 (41,7%)	17 (47,2%)
ЖПЛРШМ	17 (100%)	1 (5,9%)	8 (47.1%)	8 (47,1%)
АКШМ+ЖПЛРШМ	53 (100%)	5 (9,4±4,0)	23 (43,4±6,8)	25(47,2±6,9)
p	P>0,05	P<0,05	P>0,05	P>0,05

Клинический пример. Больная К., 1965г.р. Рак шейки матки IIIb стадия (T3bNxM0), экзофитная форма, правосторонний влагалищно-параметральный вариант. Гистологическое заключение – плоскоклеточный неороговевающий рак. По УЗИ малого таза - объем шейки матки 45см³, контуры

неровные, нечеткие, эхоструктура неоднородная. Скорость внутриопухолевого кровотока в восходящей маточной артерии – 51.2 ± 1.1 см/с, $RI-0.78 \pm 0.01$, в нисходящей маточной артерии 48.2 ± 1.3 см/с, $RI-0.79 \pm 0.02$, в шейке матки 15.3 ± 1.2 см/с, $RI-0.58 \pm 0.02$. Отмечается выраженная сосудистая сеть шейки матки с высокой скоростью кровотока, неравномерным распределением сосудов внутри опухоли, разнокалиберность просвета сосудов. Данные представлены на рисунке 2,3

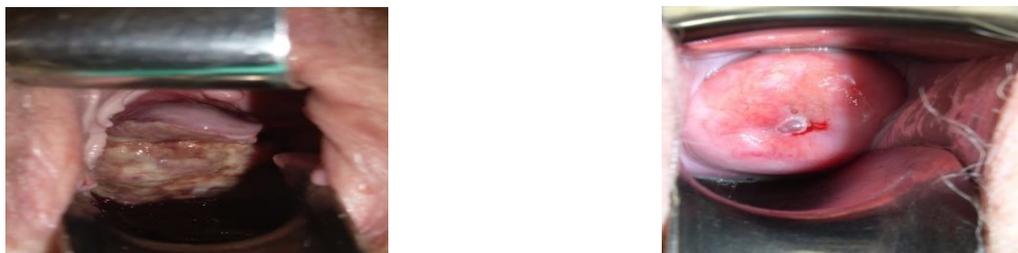


Рис. 2а, б Вид шейки матки до лечения и после 2 циклов НАПХТ.



Рис. 3 Сонограмма шейки матки в В-режиме и ЦДК, ЭДК, вид до лечения

После проведения больной двух циклов НАПХТ, отмечается выраженная положительная динамика: шейка матки соответствует нормальным размерам, экзофитный компонент уменьшается, определяются очаги эпителиализации. Резорбция опухоли 90%, рисунок 4. При УЗИ органов малого таза в В-режиме- объем шейки матки 5см^3 , контуры четкие, ровные, эхоструктура однородная, данные представлены на рисунке 4.

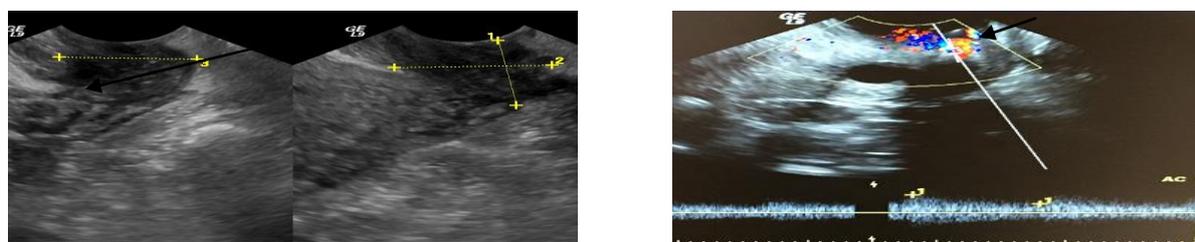


Рис. 4 Сонограмма шейки матки В-режиме и режиме ЦДК, ЭДК, вид после 2 циклов НАПХТ.

При УЗИ исследовании в режиме ЦДК, ЭДК наблюдается уменьшение количества цветковых локусов, увеличение индекса резистентности и уменьшения скорости кровотока. Следовательно, проведение НАПХТ приводит

к резорбции опухоли, благодаря чему у части больных нерезектабельный процесс переходит в резектабельное состояние.

После каждого цикла химиотерапии нежелательные побочные реакции различной степени тяжести отмечались в каждой группе. Платиносодержащая полихимиотерапия для каждого гистологического варианта опухоли не имеет выраженной миелосупрессивной и немиелосупрессивной (гастроинтестинальной) токсичности. У пациенток во время лечения токсических реакций IVст. не наблюдалось. Данная схема медикаментозной лекарственной терапии позволяет провести лечение в запланированном объеме без редукции химиотерапевтических препаратов и перерывов в лечении. После проведения двух циклов лекарственного лечения проводилось контрольное исследование (УЗИ или МРТ органов малого таза), показателями для отбора больных на второй - хирургическое лечение, были пациентки с наличием следующих показателей:

1. уменьшение объема шейки матки от 30 до 100%;
2. полное исчезновение параметральной инфильтрации;
3. изначально высокий уровень качества жизни по шкале ECOG: 0-1;
4. низкая, не превышающая 2 степень токсичности полихимиотерапия;
5. наличие добровольного согласия пациентки на хирургическое лечение с разъяснением всех возможных осложнений и последствий.

Преимуществами хирургического метода являются возможность оценить истинное распространение опухолевого процесса (отдалённые метастазы, метастазы в забрюшинные лимфатические узлы, придатки - что нередко встречается при аденогенных формах опухоли, оценить распространение опухоли по брюшине- канцероматоз) и тем самым уточнить стадию заболевания. Выполнение операции позволяет удалить химио- и радиорезистентные клетки, которые в последующем могут приводить к неизлеченности процесса и локо-регионарным рецидивам заболевания.

Все осложнения, возникающие у больных после операции Вертгейма с учетом гистологических вариантов опухоли, можно разделить на

интраоперационные и послеоперационные. Данные представлены в таблице 2,3. Послеоперационные осложнения без статистических различий в группах, составили для ПЛРШМ- 14,1%, для аденогенных форм -22,6%.

Таблица 2.

Интраоперационные осложнения у больных МРРШМ с различными гистологическими вариантами опухоли

	ПЛРШМ N=99	АКШМ N=36	ЖПЛРШМ N=17	АКШМ + ЖПЛРШМ N=53	P
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	
Ранение мочевого пузыря	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,9%)	1 (1,9%)	P>0.05
Ранение мочеточников	1 (1%)	1 (2,8%)	0 (0%)	1 (1,9%)	P>0.05
Пересечение запирающего нерва	1 (1,0)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	P>0.05
Объем кровопотери более 500мл	2 (2%)	5 (13,8%)	3 (17,6%)	8 (15%)	P<0.05
Всего	4(4%)	6 (16,6%)	4 (23,5%)	10(18,8%)	P<0.05

Двум больным, что составили 1,3%, с ранением мочеточников послеоперационный курс не проводился, в связи с полученными интраоперационными осложнениями и необходимостью лечения в урологическом отделении.

В нашем исследовании на 16-20 дни 149 (98,6%) пациенткам начат послеоперационный курс сочетанной лучевой терапии на аппаратах: «Theratron Elite 80», радиоактивный источник – Co 60, ускорителях высоких энергий «SL 15», «ElectaSynegy» с энергией 6 МэВ. Послеоперационное лечение больных МРРШМ проводилось до суммарной очаговой дозы в точке В 40-50Гр. Облучение в статистическом или подвижном режиме планировалось с учетом неблагоприятных прогностических факторов (глубокая инвазия,

распространение опухоли на тело матки, метастазы в регионарные лимфатические узлы). Лечение больных проводилось по стандартным схемам. После лучевой терапии в нашем исследовании статистически значимых осложнений в группах не было.

Таблица 3.

Послеоперационные осложнения у больных МРРШМ с различными гистологическими вариантами опухоли

	ПлРШМ N=99	АКШМ N=36	ЖПлРШМ N=17	АКШМ + ЖПлРШМ N=53	p
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	
Лимфатические кисты	4 (4%)	2 (5,6%)	2 (11,8%)	4 (7,5%)	P>0.05
Нагноение послеоперационной раны.	0 (0%)	1 (2,8%)	0 (0%)	1 (1,9%)	P>0.05
Гематома малого таза	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,9%)	1 (1,9%)	P>0.05
Анемия Iст.	7 (7,1%)	3 (8,3%)	1 (5,9%)	4 (7,5%)	P>0.05
Анемия IIст	1 (1%)	0 (0%)	1 (5,9%)	1 (1,9%)	P>0.05
Острый цистит	0 (0%)	1 (2,8%)	0 (0%)	1 (1,9%)	P>0.05
Острый пиелонефрит	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	P>0.05
Пузырно-влагалищный свищ	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	P>0.05
Всего	14 (14,1%)	7 (19,4%)	5 (29,4%)	12 (22,6%)	P>0.05

Весь послеоперационный материал отправлялся для гистологического исследования для установления размеров опухоли, ее инвазии, оценки лечебного патоморфоза, метастатического поражения лимфатических узлов, степени их замещения, изучения краев резекции опухоли.

После морфологического исследования удаленных подвздошных лимфатических узлов у 13 (12,9%) пациенток со IIВ стадией (T2bNxM0) диагностированы метастазы в подвздошные лимфатические узлы, в связи с чем выполнено хирургическое рестадирование в IIIВ стадию (T2bN1M0). У 19 (37,3%) больных с IIIВ стадией (T3bNxM0) произведено рестадирование в IIIВ стадию (T3bN1M0).

Обращает на себя внимание, что при ПлРШМ половина больных – 10 (47%) женщин имеют низкую дифференцировку опухоли, а при аденогенных

формах - только 3 (27%) пациентки, при этом, несмотря на данное обстоятельство, низкодифференцированный ПлРШМ протекает более благоприятно, чем аденогенные формы с умеренной степенью дифференцировки.

Мы проанализировали динамику выживаемости больных с метастатическим вариантом опухоли с учетом гистологической структуры опухоли в зависимости от степени лечебного патоморфоза, дифференцировки, формы роста опухоли, степени замещения лимфоидной ткани опухолью, количества метастатически пораженных лимфатических узлов. Статистически значимые различия выживаемости наблюдаются при патоморфозе I-II степени: пятилетняя выживаемость при ПлРШМ составила 54,5%, при аденогенных формах - 27,3%, показатели пятилетней выживаемости при ПлРШМ с патоморфозом I-II степени составили 54,5% против 27,3% при аденогенных формах. Следовательно, чем выше степень лечебного патоморфоза, тем выше общая выживаемость. При патоморфозе III степени общая пятилетняя выживаемость в группе с ПлРШМ составила 88,9% против 75% в группе аденогенных форм. Таким образом, с одинаковой степенью патоморфоза ПлРШМ протекает более благоприятно, чем АКШМ с ЖПлРШМ. При ПлРШМ тотальное замещение лимфоидной ткани наблюдалось у 8 (38,1%) больных, при аденогенных формах у 7 (63,6%) пациенток, при аденогенных формах полное замещение лимфоидной ткани встречалось в 63,6%, при ПлРШМ в 38,1%. Таким образом, полное замещение лимфоидной ткани наблюдалось чаще на 25% при аденогенных формах, чем при ПлРШМ, что является фактором более агрессивного течения железистых форм.

При анализе общей выживаемости больных с ПлРШМ и железистыми формами вне зависимости от стадии заболевания (вторая и третья стадии совместно) показатели одногодичной выживаемости составили 99 и 100 % ($P > 0,05$), трехлетней 96 и 86% ($P > 0,05$), пятилетней 92,9 и 77% ($P < 0,05$), десятилетней (75 и 66%) ($P > 0,05$). При анализе общей выживаемости больных с ПлРШМ и железистыми формами со второй стадией болезни, показатели

одногодичной выживаемости составили 100 и 100 % ($P>0,05$), трехлетней 100 и 92,6% ($P>0,05$), пятилетней 100 и 77,8% ($P<0,05$), десятилетней (93 и 74,1%) ($P>0,05$). Данные представлены на рисунке 5. При анализе общей выживаемости больных с ПЛРШМ и железистыми формами с третьей стадией болезни, показатели одногодичной выживаемости составили 97,4 и 100 % ($P>0,05$), трехлетней 89,5 и 80,8% ($P>0,05$), пятилетней 81,6 и 73,1% ($P<0,05$), десятилетней (65,8 и 57,7%) ($P>0,05$). Данные представлены на рисунке 6.

При ПЛРШМ до 18 месяцев преобладают местные рецидивы и локо-регионарные, после 18-20 месяцев наблюдения превалируют генерализации процесса в виде метастазов в парааортальные, паховые лимфатические узлы. При III стадии заболевания с метастазами в лимфатические узлы малого таза при всех гистологических вариантах превалирует прогрессирование процесса в виде метастатического поражения парааортальных лимфатических узлов.

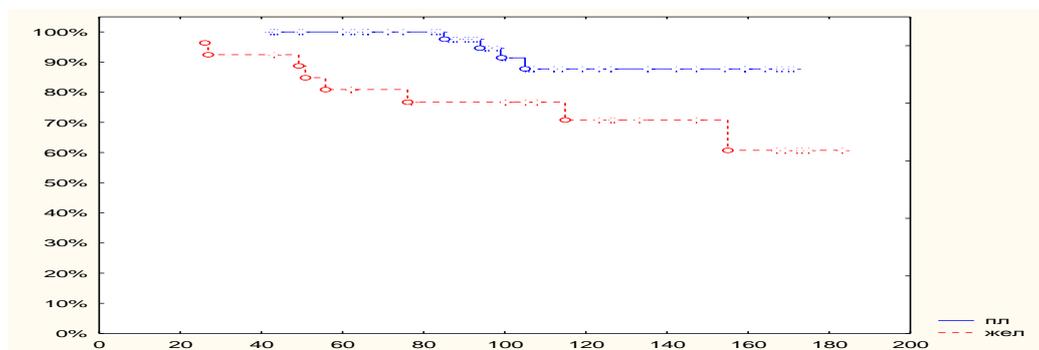


Рис. 5 Анализ общей выживаемости больных с ПЛРШМ и аденогенными формами II стадия

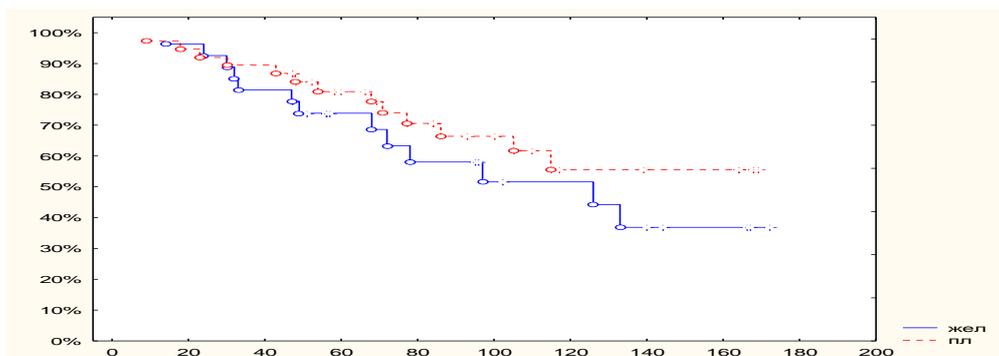


Рис. 6 Анализ общей выживаемости больных с ПЛРШМ и аденогенными формами III стадия заболевания

Таким образом, статистически достоверно показатели общей выживаемости при ПЛРШМ выше показателей при железистых формах РШМ.

Для контроля больных МРРШМ после проведенного многокомпонентного лечения мы использовали метод ПЭТ-КТ. С января 2011г. по июнь 2016г. из 152 пролеченных больных - 59 проведено ПЭТ-КТ: из них 44 пациентки с плоскоклеточным раком шейки матки, 12 с аденокарциномой и 3 пациентки с железисто-плоскоклеточным вариантом рака шейки матки. Показаниями для проведения исследования было подозрение на рецидив или генерализацию заболевания по данным УЗИ малого таза и брюшной полости и/или маркера SCCA, рентгенографии органов грудной клетки. Из 59 пациенток у 7 (11,8%) по данным ПЭТ-КТ была диагностирована генерализация опухолевого заболевания на сроке от 18 до 60 месяцев. При плоскоклеточном раке шейки матки у 2 (3,3%) пациенток на сроке 42 и 30 месяцев после многокомпонентного лечения, при аденогенных формах у 5 (8,4%) пациенток. Следовательно, ПЭТ-КТ служит объективным методом диагностики при динамическом наблюдении пациенток с МРРШМ после проведенного многокомпонентного лечения, позволяет диагностировать генерализацию процесса и служит достоверным методом контроля в процессе лечения.

ВЫВОДЫ

1. На 1 этапе многокомпонентного лечения больных плоскоклеточным раком шейки матки при проведении неоадьювантной полихимиотерапии наступление полной резорбции опухоли наблюдалось в 17,1% случаев, частичной резорбции - в 31,3%, при аденогенных формах - в 9,4% и 43,3% клинических случаев соответственно, что позволило выполнить многокомпонентное лечение больных местно-распространенным раком шейки матки по радикальной программе.

2. Если при плоскоклеточном раке шейки матки рецидивы заболевания в сроки до 5 лет и 10 лет возникали соответственно в 14,1 и 19,1 % случаев, то при аденогенных формах - в 32% и 45,2% ($p < 0.05$).

При плоскоклеточном раке шейки матки метастазы локализовались в забрюшинных, паховых лимфатических узлах, реже в легких и печени, а при аденогенных формах метастазирование происходило в паренхиматозные органы и кости.

3. Вне зависимости от стадии заболевания общая пятилетняя выживаемость больных с плоскоклеточным раком шейки матки выше, чем при аденогенных формах рака шейки матки - 92,9% и 77% соответственно ($p < 0,05$). Общая десятилетняя выживаемость пациенток при плоскоклеточном раке шейки матки и аденогенных формах составила 75% и 66% соответственно ($P > 0,05$).

4. У больных плоскоклеточным раком шейки матки тотальное замещение лимфоидной ткани метастазом выявлено на 25,6% реже, чем при аденогенных формах. При минимальной степени патоморфоза метастазов в лимфатические узлы больные плоскоклеточным раком шейки матки имеют на 27,5% более высокие показатели общей выживаемости по сравнению с пациентками с аденогенными формами.

После проведенного хирургического лечения больных плоскоклеточным раком метастазы в подвздошные лимфатические узлы низкодифференцированного рака шейки матки наблюдаются в 47,6%, при аденогенных формах - 27,2% соответственно. Общая десятилетняя выживаемость при метастатическом варианте плоскоклеточного рака шейки матки составила 57,1%, для аденогенных форм 36,3%. ($p < 0,05$).

5. Разработан алгоритм длительного диспансерного мониторинга пациенток местно-распространенным раком шейки матки с учетом сроков, локализации рецидивов и гистологического строения опухоли.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При местно-распространенном раке шейки матки вне зависимости от гистологической структуры опухоли, в случаях планирования многокомпонентного лечения с включением хирургического компонента необходимо выполнять ПЭТ-КТ или КТ, МРТ малого таза и брюшной полости, для выявления метастатического поражения парааортальных, паракавальных лимфатических узлов и отдаленных метастазов в паренхиматозные органы и кости. Как вариант можно рассматривать диагностическую лапароскопию с селективной биопсией парааортальных лимфатических узлов. Однако предпочтение следует отдавать ПЭТ-КТ, так как при селективной лимфаденэктомии можно пропустить метастатически измененный лимфатический узел.

2. При отсутствии признаков метастазирования в парааортальные, паракавальные лимфатические узлы и отдаленных метастазов рекомендуется проведение 2 циклов НАПХТ с платиносодержащими препаратами.

3. После каждого цикла НАПХТ необходимо проводить осмотр онкогинеколога (клиническая оценка), УЗ оценку состояния опухоли (ее объем, кровотоки, контуры), для выявления динамики резорбции опухоли в процессе специального лечения.

4. При клинически значимой резорбции первичной опухоли и обязательном условии отсутствия опухолевых инфильтратов в параметриях необходимо планировать хирургическое лечение в объеме расширенной гистерэктомии III типа (модификация Вертгейма-Мейгса).

5. Последним этапом многокомпонентного лечения является послеоперационная лучевая терапия до суммарной очаговой дозы 40-50Гр в точке В.

6. После специального лечения необходимо осуществлять динамический контроль пожизненно. На протяжении первого года выполнять следующие обследования: УЗИ малого таза (при подозрении на патологию - МРТ малого таза), осмотр онкогинеколога, взятие цитологического материала с культы влагалища,

SCCA (при ПЛРШМ), УЗИ брюшной полости, паховых лимфатических узлов каждые 3 месяца, один раз в год флюорография или рентгенография органов грудной клетки, сцинтиграфия костного скелета (для аденогенных форм). Выполнять УЗИ органов малого таза, брюшной полости и паховых лимфатический узлов - каждые 4 месяца на протяжении второго и третьего года, каждые 6 месяцев на протяжении четвертого и пятого года, после пяти лет - один раз в год пожизненно. При выявлении патологии всем больным необходимо выполнять ПЭТ-КТ.

7. При ПЛРШМ и железистых формах в первый год необходимо исключать местные рецидивы. При ПЛРШМ на 3-5 году наблюдения уделить особое внимание паховым и парааортальным лимфатическим узлам, паренхиматозным органам – печень, легкие.

При аденогенных формах на 3-5 году диспансерного наблюдения необходимо исключать отдаленные метастазы в печень, легкие, кости.

8. С учетом более агрессивного течения метастатического варианта железистых форм местно-распространного рака шейки матки, целесообразно включить в схему многокомпонентного лечения проведение адьювантной полихимиотерапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Саевец В.В. Дифференцированный подход к лечению рака шейки матки в зависимости от гистологического варианта опухоли / В.В. Саевец, Важенин А.В., Жаров А.В., Чернова Л.Ф., Шимоткина И.Г., Хавлюк Л.Г. // Врач-аспирант - 2013. – № 4.3 (59). – С. 411-417.
2. Саевец В.В. Оценка результатов лечения различных морфологических форм рака шейки матки IIВ – IIIВ стадии заболевания / В.В. Саевец, Чернова Л.Ф., Хавлюк Л.Г., Жаров А.В., Шимоткина И.Г. // Материалы Уральского медицинского научно-практического форума с международным участием «Современные технологии в диагностике и лечении больных со злокачественными новообразованиями». – Челябинск, 2013. – С. 69.
3. Саевец В.В. Сравнительная оценка методов лечения местнораспространенного рака шейки матки в зависимости от варианта гистологического строения опухоли / В.В. Саевец, Важенин А.В., Жаров А.В., Чернова Л.Ф. // Материалы международной научно-практической конференции «Инновации в науке» – Москва : ООО «Ваш полиграфический партнер», 2013. – С. 174-182.
4. Саевец В.В. Результаты лечения рака шейки матки в зависимости от гистологического варианта опухоли / В.В. Саевец, Важенин А.В., Жаров А.В., Чернова Л.Ф. // Материалы XXII международной заочной научно-практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы» – Новосибирск, 2013. – С. 70-80.
5. Саевец В.В. Эффективность различных методов лечения местнораспространенного рака шейки матки в зависимости от гистологического варианта строения опухоли / В.В. Саевец, Важенин А.В., Жаров А.В., Чернова Л.Ф., Шимоткина И.Г., Хавлюк Л.Г., и др. // Материалы международной научно-практической конференции «Нацка та сучасність: виклики XXI століття» – Киев : Центр наукових публкацій, 2014. – Ч. IV. – С. 143-146.

6. Саевец В. В. Комбинированное лечение местно-распространенного рака шейки матки в зависимости от типа гистологического варианта опухоли / Саевец В.В., Важенин А.В., Жаров А.В., Чернова Л.Ф., Хавлюк Л.Г., Шимоткина И.Г. и др.// Хирург. – 2014. – №. 3. – С. 18-26.
7. Саевец В. В. Роль многокомпонентного лечения местно-распространенного рака шейки матки в зависимости от варианта гистологического строения опухоли/ Саевец В.В., Важенин А.В., Жаров А.В., Чернова Л.Ф., Шимоткина И.Г., Хавлюк Л.Г., Кравченко Г.Р. и др.// Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, № 3 (прил.). – С. 26.
8. Саевец В. В. Отдаленные результаты многокомпонентного лечения местно-распространенного рака шейки матки с учетом гистологического строения опухоли/ Саевец В.В., Жаров А.В., Важенин А.В., Чернова Л.Ф., Шимоткина И.Г., Губайдуллина Т.Н. и др. //Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2015. – Т. 15. – №. 2.- С.65-70.
9. Саевец В.В. Особенности многокомпонентного лечения местно-распространенного рака шейки матки с учетом гистологического строения опухоли/ Саевец В.В., Важенин А.В., Жаров А.В., Чернова Л.Ф., Шимоткина И.Г., Губайдуллина Т.Н.и др.//Злокачественные опухоли. – 2015. – №. 2 (13).- С. 40-43.
10. Саевец В.В. Отдаленные результаты многокомпонентного лечения больных местно-распространенным раком шейки матки в зависимости от варианта гистологического строения опухоли / Саевец В.В., Важенин А.В., Жаров А.В., Чернова Л.Ф., Шимоткина И.Г., Губайдуллина И.Г. и др.// Материалы XVIII Российского онкологического конгресса «Злокачественные опухоли» – 2015. – № 4, спец. вып. 2. – С. 360.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКШМ- аденокарцинома шейки матки

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БРВ – безрецидивная выживаемость

ДГТ – дистанционная гамма-терапия

ЖПлРШМ- железисто-плоскоклеточный рак шейки матки

МРРШМ- местно-распространенный рак шейки матки

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НАПХТ – неoadьювантная полихимиотерапия

ОВ – общая выживаемость

ПлРШМ- плоскоклеточный рак шейки матки

ПОЛТ – послеоперационная лучевая терапия

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография

РШМ- рак шейки матки

см. – смотри

СОД – суммарная очаговая доза

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ЧО – Челябинская область

ЩФ – щелочная фосфатаза